

UNTERSUCHUNGEN ZUR EXPERIMENTELLEN
RATTENPNEUMOCYSTOSE

Huschang Hedayat

1967
—

Aus dem Hygiene-Institut der Universität Marburg an der Lahn
Direktor: Professor Dr. med. R. Siegert

Untersuchungen zur experimentellen Rattenpneumocystose



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Huschang Hedayat
aus Rafsandjan/Iran
Marburg 1967



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität am 8.5.1967

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Professor Dr. med. et dent habil H. Heuser

Referent: Dozent Dr. med. W. Bommer

Coreferent: Professor Dr. med. R. Siegert

Inhaltsübersicht

	Seite
A. <u>Einleitung</u>	1
B. <u>Eigene Untersuchungen</u>	6
I. Zielsetzung und allgemeine Methodik	6
II. Vergleich verschiedener Versuchsanordnungen zur Erzeugung einer Rattenpneumocystose	6
1. Hydrocortison und Hostamycin subcutan	7
2. Hydrocortison und Leukomycin intra-peritoneal	8
3. Hydrocortison subcutan und Leukomycin per os	8
III. Infektionsversuche an Ratten	11
1. Infektion durch Kontakt	11
2. Intranasale Infektion	11
IV. Morphologische Befunde bei experimenteller Rattenpneumocystose	12
1. Giemsa-Färbung	12
2. PAS-Färbung (Perjodsäure-Schiff-Reaktion)	13
V. Zusammenfassung der Ergebnisse	14
C. <u>Literaturübersicht</u>	15
D. <u>Verzeichnis der Abbildungen</u>	23

A. Einleitung

=====

Im Jahre 1909 fand C. CHAGAS in Brasilien in der Lunge eines Meerschweinchens, das mit Trypanosomen der CHAGAS-Krankheit infiziert war, cystenartige Gebilde, die bis zu 8 merozoiten-ähnliche Innenkörper enthielten. CHAGAS glaubte, ein Schizogoniestadium bei Trypanosomen entdeckt zu haben und nannte deshalb den Erreger der nach ihm benannten Krankheit *Schizotrypanum*. Bald wurden auch in Tieren mit andersartigen Trypanosomeninfektionen die gleichen achtkernigen Cysten beobachtet (ARAGÃO, CARINI, VIANNA, WALKER), die zunächst ebenfalls als bisher unbekannte Schizogoniestadien von Trypanosomen aufgefaßt wurden. 1912 konnte jedoch das Ehepaar DELANOË in Paris den Beweis erbringen, daß derartige Cysten in Rattenlungen unabhängig von einer Trypanosomeninfektion vorkommen können und somit einen Parasiten eigener Art darstellen. Sie nannten den neuen Mikroorganismus *Pneumocystis carinii* zu Ehren des Brasilianers CARINI, der als erster die Cysten bei der Ratte gesehen hatte. Pneumocysten wurden innerhalb kurzer Zeit bei zahlreichen Labor-Wild- und Haustieren nachgewiesen, so bei Meerschweinchen, weißen und wilden Ratten, Kaninchen, Sandhasen, Hunden, Katzen, Schafen und Ziegen (ARAGÃO, CARINI, CARINI und MACIEL 1914, 1916; CHAGAS 1911, 1913; GALLI-VALERIO, GUERREIRO, MACHADO, VAN DER MEER und BRUG, VANĚK und JÍROVEC). Trotz dieser verhältnismäßig häufig mitgeteilten Befunde scheinen natürliche Erkrankungen durch Pneumocysten bei Tieren extrem selten aufzutreten. CARINI beobachtete bei einem Hund Hustenanfälle. In der Lunge des Tieres fand man später reichlich Pneumocysten. BLÁŽEK beschrieb bei einem Feldhasen eine chronische interstitielle Pneumonie, die zum Tode des Tieres geführt hatte. In der Lunge fanden sich massenhaft Pneumocysten. Dagegen sind die cystenartigen Gebilde, die bei der tödlichen interstitiellen Pneumonie eines 9 Wochen alten Schäferhundes von SEDLMEIER und DAHME als spezifisch angesprochen wurden, nur schwer mit Pneumocysten identifizierbar (BOMMER).

Zwei Jahrzehnte lang waren die Pneumocysten als relativ harmlose Parasiten von Säugetieren bekannt, bis im Jahre 1942 der erste einwandfreie Nachweis beim Menschen gelang. VAN DER MEER und BRUG fanden bei einem 3 Monate alten Säugling mit kongenitalem Vitum massenhaft achtkernige Cysten in der Lunge sowie wabenartige Alveolarpfröpfe, die von den Autoren "rayons de miel" (Honigwaben) genannt wurden. Nach Durchuntersuchung weiterer 104 menschlicher Lungen fanden VAN DER MEER und BRUG bei einem 4 Monate alten Säugling sowie bei einem 21-jährigen Mann nochmals je eine Cyste mit 7 - 8 sichelförmigen Elementen. Die Verfasser identifizierten die von ihnen gefundenen parasitären Gebilde auf Grund der morphologischen Ähnlichkeit mit *Pneumocystis carinii* DELANOË. 10 Jahre später, 1952, berichteten VANĚK und JIROVEC in Prag über 16 Todesfälle an interstitieller Frühgeborenenpneumonie, bei denen in Lungentupf- und -schnittpräparaten zahlreiche Pneumocysten nachgewiesen worden waren. Damit war erstmals ein gehäuft auftretendes, klinisch und pathologisch-anatomisch abgrenzbares Krankheitsbild mit *Pneumocystis* als möglichem ätiologischem Agens in Beziehung gesetzt.

Die sogen. interstitielle plasmacelluläre Pneumonie der Frühgeborenen und schwachen Säuglinge, die in den Jahren 1927 und 1928 von der syphilitischen Pneumonia alba erstmalig abgegrenzt worden war (LOESCHKE, FEYRTER, RÖSSLE), wurde seit 1938 gehäuft im Sektionsgut beobachtet (AMMICH, BENECKE, HAMPERL). Das klinische Bild ist durch die ausführlichen Beschreibungen von RASPE (1939) und NITSCHKE (1941) zum ersten Mal klar herausgearbeitet worden. Es folgten die Jahre der großen Erkrankungswellen, die um die Mitte unseres Jahrhunderts die Frühgeburtenabteilungen Europas heimsuchten und zahllose Opfer forderten. In der Schweiz z. B. wurden 1941 - 1949 700 Erkrankungen an *Pneumocystis*pneumonie beobachtet mit 154 Todesfällen (DEAMER und ZOLLINGER, FREUDENBERG und TOBLER). An der Leipziger Kinderklinik traten in den Jahren 1945 - 1953 allein über 1000 Erkrankungen an interstitieller Säuglingspneumonie auf mit einer Letalität zwischen 20 und 30 % (JAHN und ROLLER-GUSINDE, KÄNDLER, OEHME). In München wurden bis zum Jahre 1956 328 schwere und 51 leichtere Krankheitsfälle beobachtet bei einer Sterblichkeit von 30 % (v. BERLIN-HEIMENDAHL und GOETZ). In der Tschechoslowakei wurden innerhalb von 4 Jahren (1953 - 1957) rund 2000 interstitielle plasmacelluläre Pneumonien diagnostiziert (JIROVEC).

Die Zeit der Erkrankungskhäufungen in Europa ist heute anscheinend vorüber. Eine Ausnahme macht P o l e n , wo im Jahre 1963 allein in Warschau 11 Todesfälle durch Pneumocystispneumonie bei Säuglingen aufgetreten sind (NOWOSLAWSKI und BRZOSKO). In den außereuropäischen Ländern, beispielsweise in den U S A und in C a n a d a , wo Pneumocystisinfectionen später als in Europa bekanntgeworden sind, wurde ein gehäuftes Auftreten der Erkrankung selten beobachtet. Bei den meisten Fällen, die beschrieben werden, handelt es sich um Einzelerkrankungen, ferner meist um ältere Kinder und E r w a c h s e n e . Bei den letzteren stellt die Pneumocystose häufig eine Sekundär-Infektion dar auf dem Boden einer chronischen, oft malignen Grundkrankheit, nicht selten auch im Zusammenhang mit einer Cortison-Langzeit-Therapie (BOMMER).

Die N a t u r d e r P n e u m o c y s t e n und ihre t a x o n o m i s c h e S t e l l u n g im Reich der Mikroorganismen sind noch weitgehend unbekannt. Die Erstbeschreiber des Parasiten glaubten, ein Entwicklungsstadium von T r y p a n o s o m e n vor sich zu haben (CHAGAS, CARINI). Andere fanden eine große morphologische Ähnlichkeit mit C r y p t o s p o r i d i e n (ARAGÃO) oder K l o s i e l l e n (STEVENSON, GRASSE). VANĚK und JIROVEC identifizierten die Pneumocysten mit H a p l o s p o r i d i e n , einer Anhangsgruppe der Sporozoen. Die H e f e n a t u r der Pneumocysten wurde von einer Reihe von Autoren als erwiesen angesehen (GIESE, CSILLAG, CSILLAG und BRANDSTEIN, BRUNS und BÖTTCHER, KOVAC und KUNZ, OTTO und BAUER, SCHMID, BAUCH und LADSTÄTTER, KAHLER, SIMON). Nach den einen sollen die Pneumocysten Vertreter der C a n d i d a - H e f e - G r u p p e sein (BAUCH und LADSTÄTTER, KAHLER, SIMON), nach Ansicht der anderen handelt es sich um sporenbildende Hefen, beispielsweise um S c h i z o s a c c h a r o m y c e s o c t o s p o r u s , eine Hefeart, die bis zu 8 Ascosporen in ihren Sporangien bildet. Keine dieser Theorien konnte jedoch bisher sicher bewiesen werden. Vergleichende phasenkontrastmikroskopische und histochemische Untersuchungen haben vielmehr ergeben, daß mit großer Wahrscheinlichkeit keine Übereinstimmung zwischen Pneumocysten und einer der genannten Organismengruppen besteht (BOMMER). Auch vergleichende Untersuchungen an T o x o p l a s m e n und P l a s m o -

die n verliefen negativ (BOMMER). Es bleibt vorläufig nur die Möglichkeit, die Pneumocysten als eine unabhängige Gruppe von Mikroorganismen anzusehen, die noch nicht sicher eingeordnet werden kann, wahrscheinlich aber den Protozoen nahesteht.

Die größte Schwierigkeit in der Pneumocystisforschung bereitet die Tatsache, daß es bisher weder gelungen ist, die Parasiten kulturell zu züchten, noch sie experimentell auf Versuchstiere zu übertragen. Die ersten Ü b e r t r a g u n g s v e r s u c h e wurden bereits vor mehr als 50 Jahren von CARINI durchgeführt, welcher pneumocystenhaltiges Lungenmaterial eines Hundes auf Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen und Hunde überimpfte, ohne ein einwandfrei positives Ergebnis zu erzielen. VANĚK und JIROVEC infizierten Mäuse und Meerschweinchen oral und nasal mit pneumocystenhaltigem Lungengewebsbrei ohne Erfolg. HERZBERG et al. machten Übertragungsversuche bei Hamstern, Meerschweinchen und Mäusen mittels intranasaler Infektion. Eine Maus zeigte 14 Tage nach der Impfung fragliche Cysten in der Lunge. Alle übrigen Versuche verliefen auch nach mehrmaligen Passagen negativ. BACHMANN konnte bei neugeborenen Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen nach oraler, nasaler und intraperitonealer Applikation von Lungenbrei oder Sputummateriel keine positiven Ergebnisse erzielen. Neugeborene Ratten wurden 14 Tage lang in unmittelbarer Nähe kranker Säuglinge im Zimmer gehalten, ohne daß eine Infektion der Tiere stattfand. LIKAR und KRESNIK berichten über negative Ergebnisse bei Hamstern, Meerschweinchen und Mäusen. BUSTAMANTE hat 99 Mäuse im Alter von 1 - 40 Tagen mit pneumocystenhaltiger Lungensuspension per inhalationem infiziert. Ein Teil der Tiere wurde mit Cortison behandelt. In allen Fällen war das Ergebnis negativ. FASSKE et al. infizierten infantile Mäuse und Meerschweinchen intraperitoneal mit Lungenbrei, der außerdem auch verfüttert wurde. Die Versuche hatten auch nach drei Passagen kein positives Ergebnis

Im Jahre 1955 erregten die Tierversuche von WELLER in München Aufsehen, dem es erstmalig gelungen war, experimentell manifeste Pneumocystosen bei Ratten hervorzurufen. Der Autor infizierte saugende Ratten intranasal mit pneumocystenhaltigem menschlichen Lungenbrei. Gleichzeitig wurden die Tiere über längere Zeit mit Cortison behandelt. Nach mehreren Wochen enthielten die Rattenlungen reichlich Pneumocysten.

Die Übertragung schien gelungen. Es zeigte sich jedoch, daß auch bei den Kontrolltieren, die lediglich mit Hydrocortison behandelt worden waren und k e i n Infektionsmaterial erhalten hatten, eine Pneumocystose der Lungen nachweisbar war. Offenbar hatte die langfristige Gabe von Cortison, welches bei der Ratte eine starke Resistenzminderung hervorruft, bei gleichzeitiger Gewichtsabnahme und Wachstumsstillstand zu einer Anreicherung bereits vorher vorhandener Pneumocysten geführt. Die Versuchsergebnisse WELLER's wurden in der Folgezeit mehrfach bestätigt (BOMMER, GOETZ, GOETZ und RENTSCH, LINHARTOVA, PLIESS, PLIESS und SEIFERT, PLIESS und SUHR, SEIFERT, WESSEL und RICKEN).

Außer bei Ratten wurden auch bei Kaninchen (LINHARTOVÁ) und Meerschweinchen (BRZOSKO und KAPUSCINSKA) unter Cortisoneinwirkung Pneumocystisinfektionen der Lunge beobachtet. Die Ratte erscheint allerdings vor allem für diese Versuche geeignet, weil sie besonders cortisonempfindlich reagiert (WAGNER und DITTMAR). Die Dauer der Tierversuche bis zum Manifestwerden der Pneumocystose beträgt meist mehrere Wochen, in der Regel 50 - 60 Tage. Die Cortisoninjektionen müssen dabei täglich vorgenommen werden. Die Dosis beträgt zwischen 2,5 bis 5 mg Hydrocortison pro 100 g Ratte, wobei es sich empfiehlt, anfangs schwächere Dosen anzuwenden und wöchentliche Steigerungen vorzunehmen. Zur Verhütung intercurrenter septischer Infektionen ist eine gleichzeitige antibiotische Therapie ratsam. WELLER verwandte Supracillin. Andere Autoren haben Hostamycin benutzt. GOETZ und RENTSCH empfehlen Leukomycin-Ohrentropfen intraperitoneal.

Die Frage nach der I d e n t i t ä t v o n t i e r i s c h e n u n d m e n s c h l i c h e n P n e u m o - c y s t e n und damit nach der Anwendbarkeit der im Tierversuch gewonnenen Ergebnisse auf die menschliche Pneumocystose ist noch umstritten. Morphologisch scheint nach allen bisher vorliegenden Ergebnissen vergleichender Untersuchungen weitgehende Übereinstimmung zu bestehen (BOMMER, PLIESS und SEIFERT, RICKEN, SEIFERT, WESSEL). Serologische Studien von GOETZ haben jedoch diesen Autor zu der gegenteiligen Auffassung geführt, da Kreuzreaktionen von aus Menschen- und Rattenlungen hergestellten Antigenen mit menschlichen bzw. tierischen Seren in der Komplementbindungsreaktion nicht nachweisbar waren.

B. Eigene Untersuchungen

I. Zielsetzung und allgemeine Methodik

Die Aufgaben, denen ich meine Untersuchungen gewidmet habe, waren folgende:

1. Vergleich verschiedener Versuchsanordnungen zur Erzeugung einer experimentellen Rattenpneumocystose mit Cortison. Dabei sollte vor allem geprüft werden, inwieweit die Applikationsweise des Cortisons, ferner die Wahl des gleichzeitig verabfolgten Antibioticums für den Erfolg der Versuche von Bedeutung sind. Wichtig war auch die Frage, ob möglicherweise die Antibioticagabe schon allein eine Anreicherung von Pneumocysten in der Ratte bewirkt.
2. Infektionsversuche: Prüfung der Übertragungsmöglichkeit von Ratte zu Ratte durch a) wochenlangen Kontakt gesunder Tiere mit pneumocystosekranken Ratten, b) intranasale Infektion gesunder Ratten mit pneumocystishaltigem Rattenlungenbrei.

Für die Versuche wurden weiße Ratten des gleichen genetisch reinen Inzuchtstammes der Firma Brünger, Halle / Westf., verwendet. Die Ernährung der Tiere bestand in gepresstem Trockenfutter handelsüblicher Zusammensetzung unter reichlicher Zufuhr von Wasser. Um interkurrierenden Stallinfektionen - insbesondere auch Pneumocystisinfectionen - vorzubeugen, wurden alle Ratten der Cortisonversuche in isolierten Räumen weitab von anderen Stallungen gehalten. Das Wartungspersonal durfte keine Berührung mit anderen Stallräumen oder deren Personal haben.

II. Vergleich verschiedener Versuchsanordnungen zur Erzeugung einer Rattenpneumocystose

Die Ratten wurden in 5 Versuchsgruppen eingeteilt:

Die erste Gruppe erhielt Hydrocortison und Penicillin-Streptomycin (Hostamycin) subcutan, die zweite Gruppe Hydrocortison und Chloramphenicol (Leukomycin-Ohrentropfen) intraperitoneal, die dritte Gruppe Hydrocortison subcutan und Leukomycin per os. Die vierte und fünfte Gruppe wurden jeweils nur mit Hostamycin bzw. Leukomycin ohne Cortison behandelt.

Wöchentlich einmal, jeweils im gleichen Zeitabstand, wurde das Gewicht der Versuchs- und Kontrolltiere geprüft. Die Dauer der Cortisonmedikation bewegte sich zwischen 36 und 40 Tagen. Ein Teil der Tiere starb spontan, die übrigen wurden nach dieser Zeit sofort oder erst nach einem cortisonfreien Intervall bis zu 29 Tagen getötet. Der Pneumocystennachweis erfolgte im Lungenausstrichpräparat mit Hilfe der Giemsa-Färbung sowie der Perjodsäure-Schiff-Reaktion.

Versuchsgruppe 1:

Die Gruppe bestand aus 36 Versuchsratten und ebensovielen unbehandelten Kontrolltieren. 17 der Versuchstiere hatten ein Ausgangsgewicht von 50 g, 19 ein solches von 150 g. Je 2 Tiere, ein Versuchstier und eine Kontrolle, saßen in einem gemeinsamen Behälter. Die Versuchstiere erhielten **Hydrocortison** und **Hostamycin subcutan** injiziert nach folgendem Dosierungsschema:

1. Woche: 1,25 mg Hydrocortison pro Ratte täglich
5000 E Hostamycin
2. Woche: 2,5 mg Hydrocortison
5000 E Hostamycin
3. Woche: bei Ausgangsgewicht von 50 g wie 2. Woche
" " " 150 g " 4. "

ab 4. Woche bis Versuchsende:

5,0 mg Hydrocortison
5000 E Hostamycin.

Die Gewichtskurven sind in ihrem Verlauf in Abb. 1 graphisch dargestellt. Es ist auffallend, wie sehr schon von der ersten und zweiten Woche an bei dieser Versuchsgruppe die Tiere auf das Cortison reagierten. Das Zurückbleiben der Versuchstiere in Wachstum und Körpergewicht gegenüber den Kontrolltieren war so erheblich, daß nach kurzer Zeit die Kontrollratten doppelt so groß und schwer waren wie die mit Cortison gespritzten Tiere. Der Prozentsatz der Ratten, die eine Pneumocystose der Lunge erwarben, war auffallend hoch. Von insgesamt 36 Versuchstieren wurden 31 (87 %) positiv. Bei 5 Tieren (13,8 %) waren keine Pneumocysten in der Lunge nachweisbar. Alle Kontrollratten zeigten einen negativen Befund. Ausfälle durch interkurrierende Infekte waren nicht zu verzeichnen. Wo die Tiere spontan starben, war dies wohl ausschließlich der Cortisonwirkung zuzuschreiben, die, wie die Gewichtskurven zeigen, bei den von Natur aus sehr cortisonempfindlichen Tieren (WAGNER und DITTMAR) von Anfang an sehr heftig war.

Versuchsgruppe 2:

18 Versuchstiere mit einem Ausgangsgewicht von 50 g erhielten täglich eine intraperitoneale Mischspritze von Hydrocortison und Leukomycin-Ohrentropfen in Anlehnung an die Methode von GOETZ. Die Dosierung des Cortisons entsprach dem bei der Versuchsgruppe 1 angegebenen Schema. Die Leukomycin-Ohrentropfen wurden in steigender Konzentration von 1 : 4, 1 : 3 und 1 : 2 in Kochsalzlösung zu je 0,5 ml i.p. verabfolgt.

Vergleicht man die Gewichtskurven der Versuchsgruppe 2 (Abb. 2) mit denen der 1. Gruppe, so fällt auf, daß die Abnahme des Körpergewichts der Versuchstiere gegenüber den Kontrollen nicht ganz so stark und nicht nach so kurzer Zeit erfolgte. Auch hier divergieren zwar die Gewichtskurven von Anfang an, doch ist auch bei den Versuchstieren zunächst ein gewisser, wenn auch verzögerter Gewichtsanstieg zu verzeichnen. Erst später kommt es zu eindeutigen Absinken des Gewichts. Die Rate der positiven Tiere, bei denen Pneumocysten nachgewiesen werden konnten, lag prozentual niedriger als in der 1. Gruppe. Von 18 Tieren zeigten 11 (61 %) einen positiven Pneumocystenbefund, 7 (38,8 %) blieben negativ, ebenso die Kontrollen.

Versuchsgruppe 3:

9 Tiere mit einem Ausgangsgewicht von 150 g erhielten tägliche subcutane Injektionen von Hydrocortison und gleichzeitig Leukomycin-Ohrentropfen mit dem Trinkwasser per os. Die Gewichtskurven der Versuchs- und Kontrolltiere zeigten frühzeitig deutliche Divergenz (Abb. 3). 8 der 9 Ratten zeigten einen positiven Pneumocystisbefund, eine Ratte blieb negativ.

Versuchsgruppe 4:

10 Ratten erhielten lediglich 5000 E Hostamycin subcutan täglich. Die Gewichtskurven zeigten einen regelmäßig ansteigenden Verlauf und unterschieden sich nicht von denjenigen der Kontrolltiere, die nicht behandelt wurden. Eine Pneumocystose wurde in keinem Fall erworben.

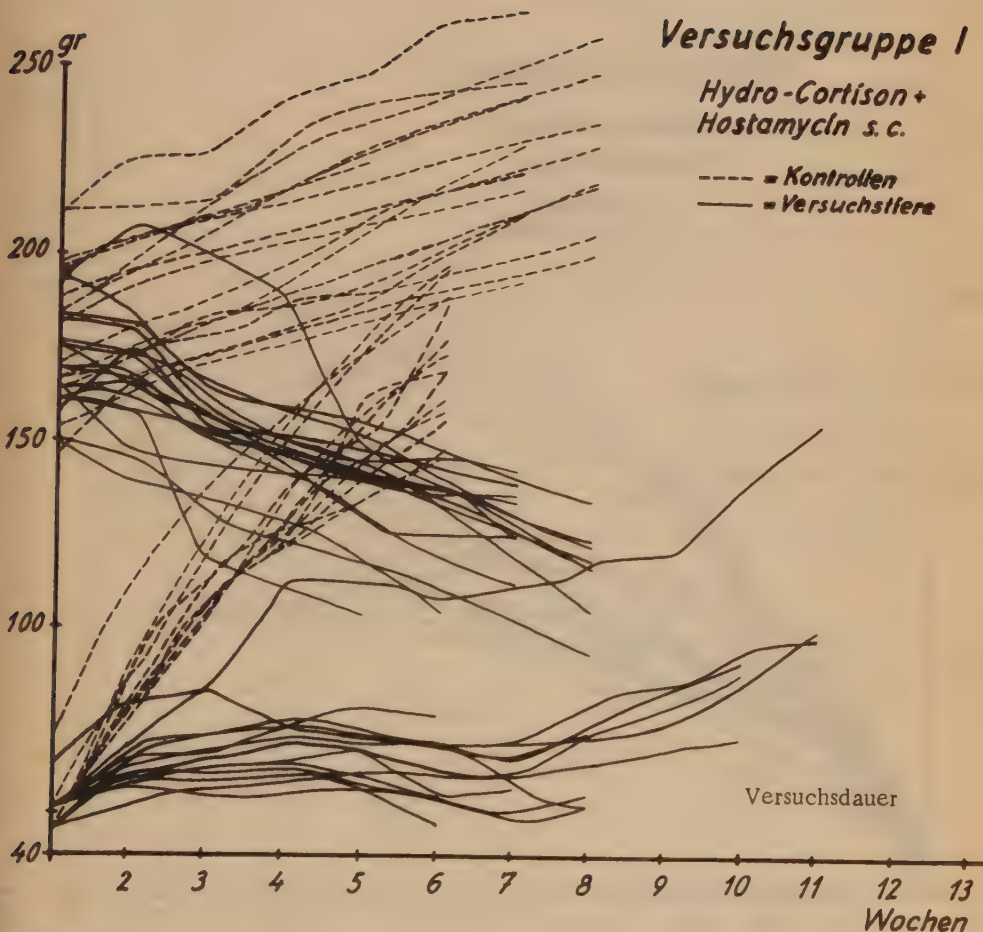


Abb. 1 Graphische Darstellung der Gewichtskurven von Ratten der Versuchsgruppe 1 (Hydrocortison und Hostamycin subcutan).

Ausgezogene Linien: Versuchstiere.

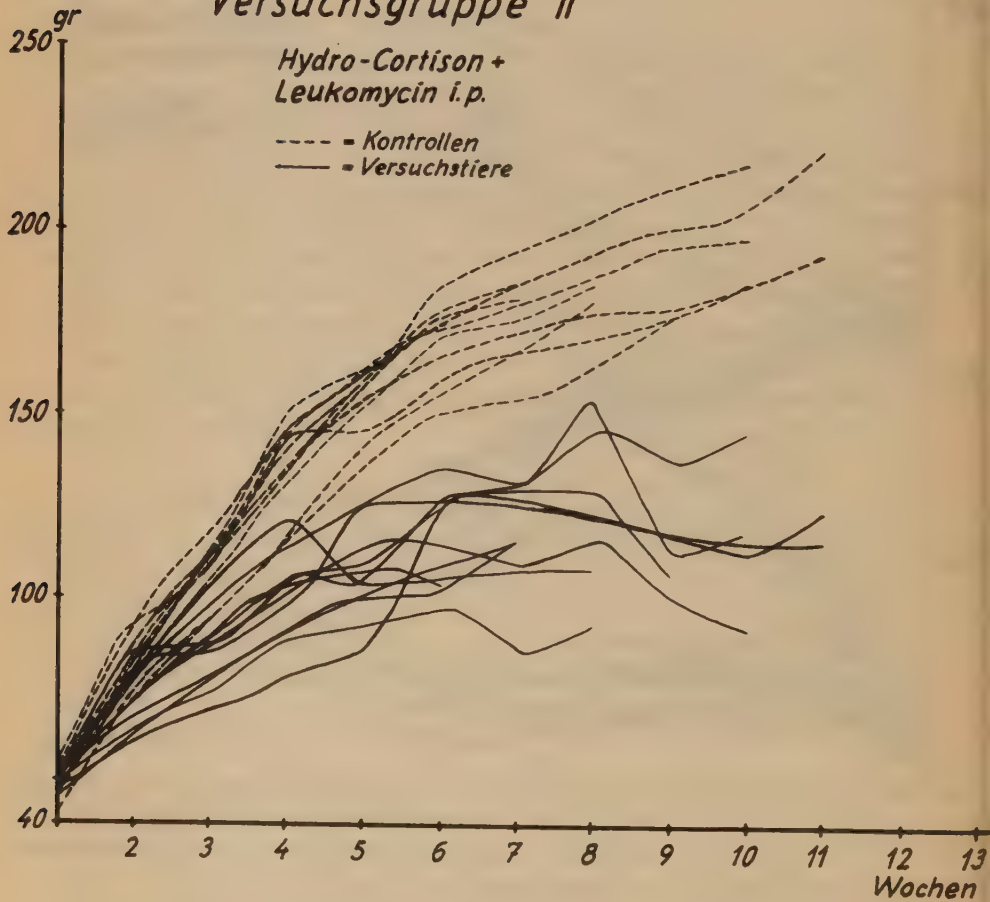
Gestrichelte Linien: unbehandelte Kontrollen.

Graphische Darstellung der Gewichtskurven von
Ratten der Versuchsgruppe 2 (Hydrocortison und
Leukomycin i.p.).

Versuchsgruppe II

Hydro-Cortison +
Leukomycin i.p.

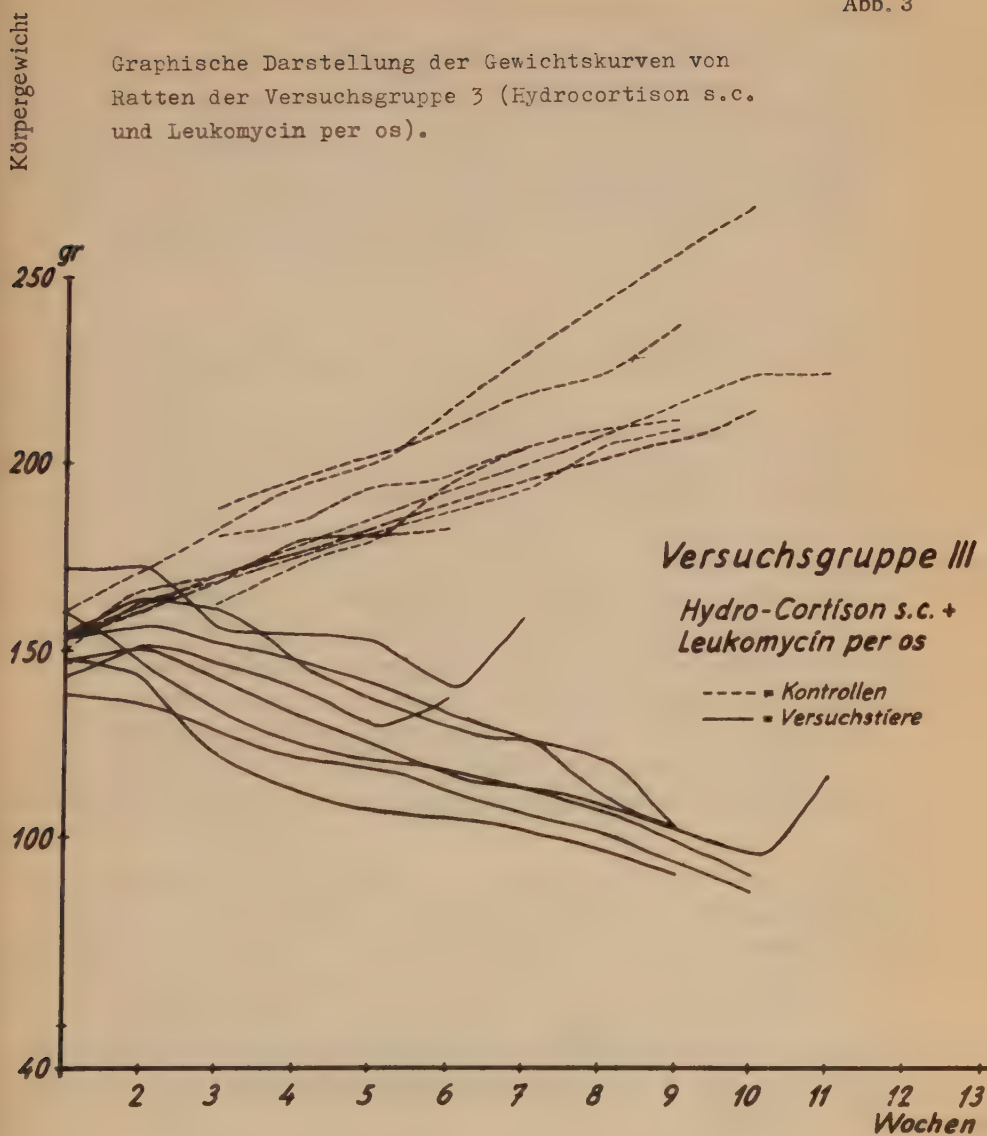
--- = Kontrollen
— = Versuchstiere



Versuchsdauer

Abb. 3

Graphische Darstellung der Gewichtskurven von Ratten der Versuchsgruppe 3 (Hydrocortison s.c. und Leukomycin per os).



Versuchsdauer

Versuchsgruppe 5:

10 Versuchstiere mit einem Ausgangsgewicht von 50 g erhielten täglich Leukomycin - Ohrentropfen intraperitoneal. Die Tropfen wurden 1 : 4 in Kochsalzlösung verdünnt und von Woche zu Woche in langsam steigender Dosis von 0,5 - 1,0 ml pro Tier injiziert. 10 Kontrolltiere blieben unbehandelt. Der Gewichtsanstieg erfolgte bei Versuchs- wie Kontrolltieren völlig gleichmäßig. Krankheitszeichen traten nicht auf.

Besprechung der Ergebnisse:

(Vergleiche die Tabelle in Abb. 4)

Insgesamt wurden 63 Ratten mit Hydrocortison behandelt, wobei die Applikationsweise sowie die Wahl des Antibioticums differierte. Die besten Ergebnisse wurden erzielt bei subcutaner Injektion eines Gemisches aus Hydrocortison und Hostamycin. 87 % der Versuchstiere erwarben eine Pneumocystose. Bei intraperitonealer Applikation von Cortison und Leukomycin wurden nur in 61 % positive Ergebnisse erzielt, allerdings bei geringerer absoluter Zahl der Versuchstiere. Bei subcutaner Injektion von Hydrocortison und gleichzeitiger Leukomycingabe per os war der Prozentsatz der positiven Tiere ebenfalls hoch, doch gilt hinsichtlich der absoluten Anzahl der Versuchstiere die gleiche Einschränkung wie bei der Gruppe 2.

Das Ausgangsgewicht schien bei den mitgeteilten Versuchen keinen entscheidenden Einfluß auszuüben. Ich hatte allerdings den Eindruck, daß Gewichte unter 100 g günstiger für die Schnelligkeit und Sicherheit der Ergebnisse sind. Andererseits erwiesen sich sehr kleine Ratten von 50 g Ausgangsgewicht und niedriger, oft so empfindlich gegenüber Cortison, daß hier besonders vorsichtig bei der Dosierung vorgegangen werden mußte.

Abb. 4: Zusammenfassung der Ergebnisse der Cortison-Rattenversuche (Gruppe 1 - 5)

Gruppe	Zahl der Tiere	Versuchsanordnung	Versuchsdauer	positiver Pneumocystennachweis	
				absolute Zahl	Prozent
Gruppe 1	36	Hydrocortison + Hostamycin s.c.	36 - 40 Tage	31	87
Gruppe 2	18	Hydrocortison + Leukomycin-Ohren- tropfen i.p.	34 - 64 Tage	11	61
Gruppe 3	9	Hydrocortison s.c. Leukomycin per os	36 - 62 Tage	8	88,8
Gruppe 4	10	Hostamycin s.c.	42 Tage	-	-
Gruppe 5	10	Leukomycin i.p.	84 Tage	-	-

III. Infektionsversuche an Ratten

Die durch Cortisonbehandlung bei der Ratte erzeugbare Pneumocystose gibt uns die Möglichkeit, bei Infektionsversuchen vom Tier auszugehen und Übertragungsversuche von Ratten auf Ratten durchzuführen. Das hat den Vorteil, daß das infektiöse Material frisch entnommen und sofort verimpft werden kann. Allerdings ist die Beurteilung des Erfolgs dadurch erschwert, daß latente Pneumocystisinfectionen bei Ratten keine Seltenheit sind und so falsche positive Ergebnisse vorgetäuscht werden können. Dem läßt sich nur durch eine genügend große Zahl von Kontrolltieren und eine besonders vorsichtige Auswertung der Ergebnisse begegnen.

Folgende Infektionsversuche wurden durchgeführt:

1. Versuche einer I n f e k t i o n d u r c h K o n t a k t
von pneumocystispositiven Cortisonratten mit unbehandelten Kontrolltieren. Von 63 Ratten, die mit Cortison behandelt wurden, erwarben 50 eine Pneumocystose. Während der gesamten Versuchsdauer (6 - 8 Wochen) wurde je ein Cortisontier mit einer unbehandelten Kontrollratte im gleichen Glasbehälter gehalten. Sämtliche Kontrollen zeigten gegenüber den mit Cortison behandelten Tieren normale Gewichtszunahme und einen negativen parasitologischen Lungenbefund.
2. I n t r a n a s a l e I n f e k t i o n
 - a) 19 Ratten mit einem Ausgangsgewicht von 50 - 60 g erhielten drei Tage lang täglich in Aether-Chloreform-Narkose eine Suspension aus Rattenlungengewebe positiver Tiere intranasal appliziert. Anschließend erfolgte Beobachtung über 6 Wochen. Krankheitszeichen traten nicht auf. In den getöteten Tieren konnten keine Pneumocysten nachgewiesen werden.
 - b) 14 Ratten mit einem Ausgangsgewicht von ca. 50 g erhielten 2mal eine intranasale Infektion im Abstand von 2 Wochen. Sodann wurde die Hälfte der Tiere mit Cortison und Hostamycin behandelt. Vier der mit Cortison behandelten Ratten erwarben nach 6 - 8 Wochen eine Pneumocystose. Die drei übrigen Tiere sowie die 7 nichtbehandelten Kontrollen blieben negativ. Die Pneumocystose der positiven

Tiere war nach der für Cortison üblichen Zeit aufgetreten, also offensichtlich unabhängig von der experimentellen Infektion.

B e s p r e c h u n g d e r E r g e b n i s s e :

Es ist bei den geschilderten Versuchen nicht gelungen, eine Übertragung der Rattenpneumocystose von einem Tier auf das andere experimentell zu erreichen, weder durch wochenlangen Kontakt noch durch intranasale Verimpfung infektiösen Materials. Wo zusätzlich eine Cortisonbehandlung der inoculierten Tiere vorgenommen wurde, traten Rattenpneumocystosen nach der üblichen Versuchsdauer auf, unabhängig von der experimentellen Infektion.

IV. Morphologische Befunde bei experimenteller Rattenpneumocystose

Die Prüfung des Rattenlungengewebes auf das Vorhandensein von Pneumocysten erfolgte im Lungentupf- bzw.-ausstrichpräparat nach Giemsaefärbung, ferner im histologischen Schnitt unter Anwendung der P e r j o d s ä u r e - S c h i f f - R e a k t i o n (PAS-Färbung).

1. Die G i e m s a - F ä r b u n g wurde bereits von den ersten Untersuchern zur Darstellung von Pneumocysten angewendet. CARINI hat neben LEISHMAN-Färbung und H.E.-Färbung giemsaefärbte Präparate zum Nachweis von Pneumocysten bei Tieren benutzt, nach vorausgehender Fixation der Ausstriche mit Alkohol oder Sublimataalkohol. DELANOÉ empfahl eine Feuchtfixation mit Osmiumsäuredämpfen, danach eine Alkohol-Aether-Behandlung und anschließende Giemsa-Färbung (1 : 10) für 15 - 20 Minuten. Die ersten beim Menschen gefundenen Pneumocysten wurden von VAN DER MEER und BRUG im Giemsa-Präparat diagnostiziert. VANĚK und JÍROVEC sowie JÍROVEC und Mitarb. haben zur Darstellung menschlicher Pneumocysten im Lungenausstrichpräparat gleichfalls die Giemsa-Färbung empfohlen. Sie haben nach Feuchtfixation mit Sublimataalkohol etwa 30 Minuten mit Giemsa (1 : 10) gefärbt und anschließend kurz in Aceton differenziert.

Abb. 5



Abb. 6



Abb. 5 Rattenlungenausstrich bei experimenteller Rattenpneumocystose. Kerne von Pneumocystis-Einzelformen (s. Pfeil).
Giemsafärbung. Vergrößerung 1200 : 1.

Abb. 6 Zwei reife Cystenstadien (Pfeile!) im Rattenlungenausstrichpräparat.
Giemsafärbung. Vergrößerung 1200 : 1.

Abb. 7

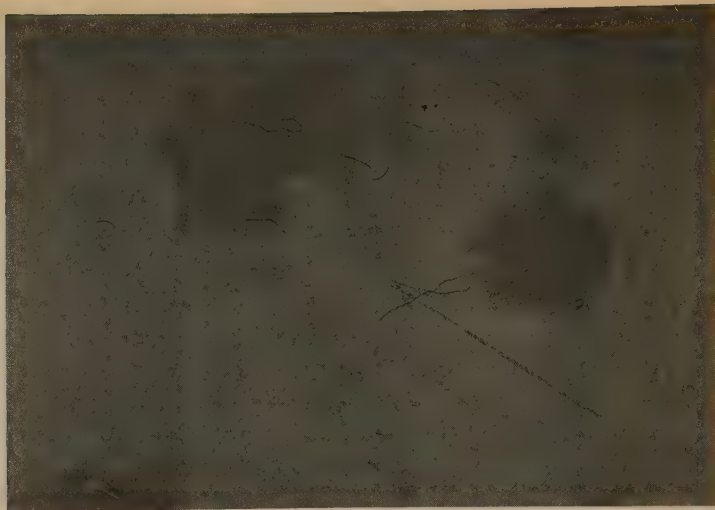


Abb. 8

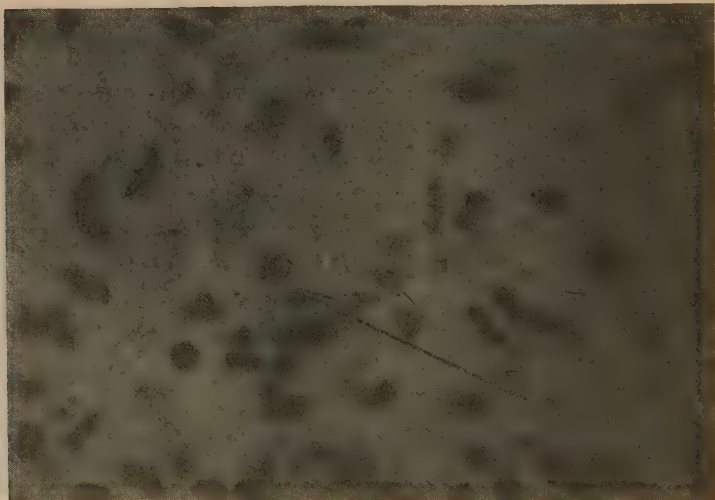


Abb. 7 Reife Cystenform neben Einzelkernen von
Pneumocystis carinii. Rattenlunge.
Giemsaefärbung. Vergrößerung 1200 : 1.

Abb. 8 PAS-Färbung am histologischen Lungenschnitt
bei experimenteller Rattenpneumocystose.
Die Parasiten heben sich durch die rote
Färbung hervor. Vergrößerung 1200 : 1.

HERZBERG empfahl eine Differenzierung in Alkohol sowie eine Giemsa-Langfärbung von 16 - 18 Stunden in der feuchten Kammer.

Bei meinen eigenen Untersuchungen hat sich eine Giemsa-Langfärbung von 4 - 5 Stunden Dauer mit verdünnter Farblösung (60 Tropfen auf 100 ml Phosphatpufferlösung) bewährt. Die Abbildungen 5 - 7 geben nach Giemsa gefärbte Ausstrichpräparate von Rattenlungen wieder. In Abb. 5 sind in Richtung des Pfeiles die hellblauen Kerne von Pneumocystis-Einzelformen erkennbar, die in der Regel in kleineren oder größeren Gruppen in den Ausstrichpräparaten angetroffen werden. Abb. 6 zeigt zwei reife Cystenstadien mit typischer Anordnung der meist 8 Innenkörperchen. In Abb. 7 liegt eine reife Cystenform neben mehreren Einzelkernen.

2. Die Perjodsäure-Schiff-Reaktion im histologischen Schnitt:

Als erster hat HAMPERL das stark PAS-positive Verhalten der Pneumocysten im Lungenschnittpräparat festgestellt. Es gelang ihm mit der Perjodsäure-Leukofuchsinmethode von McMANUS und HOTCHKISS "nicht nur die bienenwabenartigen Komglomerate, sondern auch die einzeln liegenden Parasiten sehr deutlich im Paraffinschnitt zur Darstellung zu bringen". Die Parasitenmassen erschienen in der Färbung "als dunkelrotes Netzwerk", das sich deutlich vom übrigen Gewebe abhob. Die von HAMPERL zum Nachweis der Pneumocysten empfohlene PAS(= periodic acid SCHIFF)-Färbung wurde später auch von anderen Untersuchern erfolgreich angewendet (JÍROVEC, OFFERKUCH, PLIESS, RICKEN, SCHULTZE-JENA u.a.).

Abb. 8 zeigt eine PAS-Färbung am Paraffinschnitt einer pneumocystispositiven Rattenlunge. Die Pneumocystenformen heben sich durch ihre rote Färbung deutlich vom Lungengewebe ab. Eine Cyste ist in ihrer typischen Morphologie deutlich erkennbar (siehe Pfeil), wobei interessanterweise auch die kernartigen Innenkörper eine positive PAS-Reaktion zeigen. Wie in menschlichen Lungenschnitten so erweist sich auch bei der Ratte die PAS-Färbung für den Nachweis von Pneumocysten im Lungengewebe als besonders geeignet, weil alle Entwicklungsstadien der Pneumocysten bei dieser Methode angefärbt werden.

V. Zusammenfassung der Ergebnisse

Vorstehende Untersuchungen haben gezeigt, daß es in Bestätigung der Versuche WELLER'S und anderer Autoren gelingt, durch mehrwöchige Cortison-Applikation bei der klinisch gesunden Ratte eine schwere Lungenpneumocystose hervorzurufen. Die Rate des positiven Pneumocystennachweises lag zwischen 61 und 88,8 %. Die Versuchsdauer bewegte sich zwischen 34 und 64 Tagen. Als beste Versuchsmethode zur Erzeugung einer Rattenpneumocystose erwies sich die gleichzeitige subcutane Injektion von Hydrocortison und Hostamycin in der Mischspritze. Sie stellt zugleich ein besonders einfach zu handhabendes Verfahren dar. Verantwortlich für das Entstehen der Rattenpneumocystose ist allein das Cortison. Antibiotica dienen lediglich zur Verhütung von interkurrierenden Sekundärinfektionen bakterieller Natur.

Versuche der Übertragung der Pneumocystose auf andere Ratten hatten ein negatives Ergebnis, sowohl bei wochenlangem Kontakt der Tiere als auch bei experimenteller intranasaler Infektion. Eine manifeste Pneumocystose entsteht auch in diesen Fällen nur nach längerer Gabe von Cortison.

Morphologische Befunde wurden an gefärbten Lungenausstrichpräparaten von Ratten sowie am histologischen Lungenschnitt erhoben. Eine Giemsa-Langfärbung sowie die Perjodsäure-Schiff-Reaktion lieferten die besten Ergebnisse bei der Beurteilung des Pneumocystenbefalls von Ratten-Lungengewebe. Typische reife Cystenstadien ließen sich neben Einzelformen einwandfrei diagnostizieren.

C. Literaturübersicht

1. AMMICH, O.: Über die nichtsyphilitische interstitielle Pneumonie des ersten Kindesalters.
Virchow's Arch.Path.Anat. 302, 539 (1938)
2. ARAGÃO, H. de BEAUREPAIRE: Nota sobre as schizogonias e gametogonias dos trypanosomos.
Brazil-Medico 27, 271 (1913)
zit. nach: W. BOMMER (13, 14)
3. BACHMANN, K.D.: Über die Anwesenheit von Pneumocystis carinii bei der frühkindlichen, plasmacellulären, interstitiellen Pneumonie.
Z.Kinderheilk. 73, 632 (1953)
4. BAUCH, R. und L. LADSTÄTTER: Pneumocystis carinii und interstitielle plasmacelluläre Pneumonie der Frühgeburten.
Klin.Wschr. 31, 900 (1953)
5. BENECKE, E.: Eigenartige Bronchiolenerkrankung im ersten Lebensjahr.
Verh.Dtsch.Path.Ges. 31, 402 (1939)
6. v.BERLIN-HEIMENDAHL, S. und O. GOETZ: Zur Epidemiologie, Therapie und Prophylaxe der interstitiellen Säuglingspneumonie.
Z.Kinderheilk. 79, 680 (1957)
7. BLÁŽEK, K.: Die Pneumocystispneumonie beim Feldhasen (Lepus europaeus Pallas).
Zbl.Path. 101, 484 (1960)
8. BOMMER, W.: Vergleichende morphologische Studien an Pneumocysten, Hefen und Zellkernen mit dem Phasenkontrastmikroskop.
Arch.Kinderheilk. 163, 114 (1960).
9. BOMMER, W.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Pneumocystis carinii aus menschlichen Lungen.
Dtsch.med.Wschr. 86, 1509 (1961)

10. BOMMER, W.: Electron-microscopic investigations of
Pneumocystis carinii in human lung.
German Medical Monthly VI, 291 (1961)
11. BOMMER, W.: Pneumocystis carinii in interstitial
plasma-cell pneumonia.
Amer.J.Dis.Children 102, 375 (1961)
12. BOMMER, W.: Pneumocystis carinii from human lungs
under the electron microscope.
Amer.J.Dis.Children 104, 657 (1962)
13. BOMMER, W.: Habilitationsschrift Universität Marburg 1963
14. BOMMER, W.: Die interstitielle plasmacelluläre Pneumonie
und Pneumocystis carinii.
Ergebn.Mikrobiologie 38, 116 (1964)
15. BOMMER, W.: Pneumocystis carinii in plasma-cell pneumonia.
Pediatrics Digest (Northfield/Ill.)
February, 71, 1966.
16. BOMMER, W.: What we know about Pneumocystis carinii.
Summ.of Commun.XI.Intern.Congr.of Pediatrics
Group Sessions p. 159, the University of
Tokyo Press, Tokyo, Japan, 1965.
17. BOMMER, W.: Pneumocystis carinii infections in man and
animals.
Intern.Congress for Microbiology, Moscow,
July 1966.
18. BRUNS, G. und D. BÖTTGER: Ein Beitrag zur Histotopochemie
der Pneumocystis carinii.
Virchow's Arch.Path.Anat. 326, 278 (1955)
19. BRZOSKO, W. and W. KAPUSCINSKA: Experimental Pneumocystis
Pneumonia in Animals.
Bull.Acad.Polonaise 5, 53 (1957)
zit. nach: A. LINHARTOVA
20. BUSTAMANTE, W., L. MORENO und M. DIAZ: In Chile beobachtete
interstitielle plasmacelluläre Pneumonien
mit Nachweis von Pneumocystis carinii.
Mschr.Kinderheilk. 108, 145 (1960)

21. CARINI, A. und J. MACIEL: Über Pneumocystis carinii.
Zbl.Bakt. I Orig. 77, 46 (1916)
22. CHAGAS, C.: Nova entidade morbida do homem.
Ein neuentdeckter Krankheitsprozess des Menschen.
Memor.do Inst.Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro)
3, 219 (1911)
23. CHAGAS, C.: Revisão do cyclo evolutivo do
"Trypanosoma cruzi".
Brasil-Medico 27, 225 (1913)
zit. nach: W. BOMMER (14)
24. CSILLAG, A.: Contribution to the taxonomical classification of the so-called Pneumocystis carinii.
Acta Microbiol.(Budapest) IV, 1 (1957)
25. CSILLAG, A. and L. BRANDSTEIN: The role of a Blastomyces in the aetiology of interstitial plasmacytic pneumonia of the premature infant.
Acta Microbiol.(Budapest) I, 179 (1954)
26. CSILLAG, A. and L. BRANDSTEIN: The role of a Blastomyces in the genesis of interstitial pneumonia of the premature infant.
Acta Microbiol.(Budapest) I, 525 (1954)
27. DEAMER, W.C. and H.U. ZOLLINGER: Interstitial "plasma cell" pneumonia of premature and young infants.
Pediatrics 12, 11 (1953)
28. DELANOË, P. et Mme. DELANOË: Sur les rapports des kystes de Carini du poumon des rats avec le trypanosoma Lewisi.
CRS.Acad.Sci. 155, 658 (1912)
29. FASSKE, E., H. KÖNIG, W. PLETTENBERG und H.U. SAUERBREI: Beobachtungen bei interstitieller Pneumonie im Säuglingsalter.
Zbl.Path. 91, 267 (1954)
30. FEYRTER, F.: Über die pathologische Anatomie der Lungenveränderungen beim Keuchhusten.
Frankf.Z.Path. 35, 249 (1927)

31. FREUDENBERG, E. und W. TOBLER: Die interstitielle Pneumonie der Frühgeburten.
Ann.Paediat.(Basel) 175, 185 (1950)
32. GALLI-VALERIO, B.: Schweiz.Arch.Tierheilk. Nr. 7/8 (1919)
zit. nach: J. VANEK und O. JIROVEC (80, 81)
33. GERREIRO: zit. nach: A. CARINI und J. MACIEL (21)
34. GIESE, W.: Pathogenese und Aetiologie der interstitiellen plasmacellulären Säuglingspneumonie.
Verh.Dtsch.Path.Ges. 36, 284 (1952)
35. GIESE, W.: Die Aetiologie der interstitiellen plasmacellulären Säuglingspneumonie.
Mtschr.Kinderheilk. 101, 147 (1953)
36. GOETZ, O.: Über das Antigen der interstitiellen Pneumonie.
Klin.Wschr. 36, 118 (1958)
37. GOETZ, O.: Experimentelle Beiträge zur Aetiologie der interstitiellen plasmacellulären Pneumonie.
Münch.med.Wschr. 101, 1411 (1959)
38. GOETZ, O.: Die Ätiologie der interstitiellen sogenannten plasmacellulären Pneumonie des jungen Säuglings.
Arch.Kinderheilk. 163, Beih. 41 (1960)
39. GRASSÉ, P.-P.: Traité de Zoologie
Anatomie, Systématique, Biologie
Bd. I, Fasc. II (Protozoaires)
Masson Cie. Ed. Paris 1953
40. HAMPERL, H.: Zur Frage des Parasitennachweises bei der interstitiellen plasmacellulären Pneumonie.
Klin.Wschr. 30, 820 (1952)
41. HAMPERL, H.: Die pathologische Anatomie der interstitiellen Pneumonie.
Mtschr.Kinderheilk. 108, 132 (1960)
42. HERZBERG, K.: Untersuchungen über interstitielle Pneumonien.
Arch.Exp.Vet.Med. 6, Beih. 78 (1952)

43. HERZBERG, K., H. HERZBERG-KREMMER und G. MAY:
Über Pneumocystis Carinii bei inter-
stitiellen Pneumonien.
Klin.Wschr. 30, 822 (1952)
44. HERZBERG, K., H. HERZBERG-KREMMER und G. MAY:
Weitere Untersuchungen über Pneumocystis
Carinii bei Säuglingspneumonien.
Zbl.Bakt. I Orig. 160, 661 (1953/54)
45. JAHN, E. und R.E. ROLLER-GUSINDE: Zur Serologie und Klinik
der interstitiellen plasmacellulären Pneu-
monie.
Klin.Wschr. 35, 37 (1957)
46. JÍROVEC, O.: Über die durch Pneumocystis Carinii verur-
sachte interstitielle Pneumonie der Säug-
linge.
Mschr.Kinderheilk. 102, 476 (1954)
47. JÍROVEC, O.: Neues über die durch Pneumocystis carinii
verursachten interstitiellen Pneumonien.
Riv.Parasitol. 15, 473 (1954)
Ref.: Zbl.Kinderheilk. 54, 202 (1955)
48. JÍROVEC, O.: Über einige Probleme der Pneumocystis-
Pneumonien.
Neue Österr.Z.Kinderheilk. 2, 4 (1957)
49. JÍROVEC, O.: Das Problem der Pneumocystis-Pneumonien
vom parasitologischen Standpunkte.
Mschr.Kinderheilk. 108, 136 (1960)
50. JÍROVEC, O. und J. VANĚK: Zur Morphologie der Pnemo-
cystis carinii und zur Pathogenese der
Pneumocystis-Pneumonie.
Zbl.Path. 92, 424 (1954)
51. JÍROVEC, O. und J. VANĚK: Weitere Beiträge zur Morphologie
von Pneumocystis carinii.
Zbl.Path. 94, 499 (1955/56)
52. KAHLER, J.: Zur Frage des Parasitennachweises bei der
interstitiellen (nicht luischen) Säuglings-
pneumonie.
Verh.Dtsch.Path.Ges. 37, 282 (1954)

53. KÄNDLER, H.: Die Bedeutung von Infektionsketten für die Verbreitung der interstitiellen Pneumonie. Mschr.Kinderheilk. 108, 157 (1960)
54. KOVAC, W. und Ch. KUNZ: Experimentelle Untersuchungen mit Pilzstämmen aus Frühgeburten-Pneumonien. Zbl.Bakt. I Orig. 168, 460 (1957)
55. LIKAR, M. und V. KRESNIK: Über experimentell erzeugtes Granuloma pneumocysticum bei Mäusen. Zbl.Path. 94, 335 (1956)
56. LINHARTOVÁ, A.: Experimentelle Pneumocystose bei Ratten. Zbl.Bakt. I Orig. 167, 178 (1957)
57. LINHARTOVÁ, A.: Weitere Beiträge zur experimentellen Lungenpneumocystose. Zbl.Path. 98, 393 (1958)
58. LOESCHKE, H.: Diskussionsbemerkung. Verh.Dtsch.Path.Ges. 23, 291 (1928)
59. VAN DER MEER, G. et S.L. BRUG: Infection à Pneumocystis chez l'homme et chez les animaux. Ann.Soc.Belge Méd.Trop. 22, 301 (1942)
60. NITSCHKE, A.: Über die interstitielle (plasmacelluläre) Pneumonie der frühgeborenen und schwachen Kinder. Z.Kinderheilk. 62, 200 (1941)
61. NITSCHKE, A.: Über die interstitielle (plasmacelluläre) Pneumonie. Z.Kinderheilk. 64, 404 (1943)
62. OEHME, J.: Klinik der Frühgeburtenpneumonien. Sitzungsbericht Med.Wiss.Ges.Kinderheilk. Leipzig, Kinderärztl.Praxis 18, 295 (1950)
63. OEHME, J.: Frühkindliche Pneumonien. Z.Ärztl.Fortbildg. 50, 129 (1961)
64. OPFERKUCH, W.: Zur Histochemie der Pneumocystis Carinii. Virchow's Arch.Path.Anat. 332, 364 (1959)
65. OTTO, H. und J. BAUER: Über einen Fall von metastatischer Mykose bei interstitieller Pneumonie. Frankf.Z.Path. 66, 348 (1955)

66. PLIESS, G. und K. SEIFERT: Elektronenoptische Untersuchungen bei experimenteller Pneumocystose.
Beitr.Path.Anat. 120, 399 (1959)
67. PLIESS, G. und A. SUHR: Histochemische Befunde an der Rattenlunge nach Cortisonmedikation.
Beitr.Path.Anat. 121, 406 (1959)
68. RASPE, G.: Eigenartige Bronchiolenerkrankung im Säuglingsalter.
(Interstitielle Oedempneumonie).
Arch.Kinderheilk. 117, 145 (1939)
69. RICKEN, D.: Histologische Untersuchungen bei experimenteller Pneumocystis-Pneumonie.
Virchow's Arch.Path.Anat. 331, 713 (1958)
70. RÖSSLE, R.: Diskussionsbemerkung.
Verh.Dtsch.Path.Ges. 23, 289 (1928)
71. SCHMID, O.: Zur Ätiologie der interstitiellen plasmacellulären Pneumonie (Saccharomykose) im Säuglingsalter.
Frankf.Z.Path. 66, 426 (1955)
72. SCHULTZE-JENA, B.S.: Histochemische Untersuchungen zur interstitiellen Pneumonie.
Mschr.Kinderheilk. 108, 156 (1960)
73. SEDLMEIER, H. und E. DAHME: Pneumocystis Carinii-Infektion beim Hund.
Zbl.Path. 93, 150 (1955)
74. SEIFERT, K.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen bei experimenteller Pneumocystose der Ratte.
Verh.Dtsch.Path.Ges. 43, 262 (1959)
75. SEIFERT, K.: Elektronenmikroskopische Untersuchung von Pneumocystis carinii des Menschen.
Beitr.Path.Anat. 123, 398 (1960)
76. SEIFERT, K. und G. PLIESS: Beitrag zum Entwicklungscyclus von Pneumocystis carinii auf vergleichend elektronenoptischer und cytochemischer Basis.
Beitr.Path.Anat. 123, 412 (1960)

77. SIMON, H.: Die sogenannte Pneumocystis Carinii, eine besondere Vegetationsform des Soor. Naturwiss. 40, 625 (1953)
78. SIMON, H.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Ätiologie und Pathogenese der interstitiellen plasmacellulären Pneumonie der Frühgeburten und Säuglinge. Verh.Dtsch.Path.Ges. 39, 219 (1956)
79. STEVENSON, A.C.: Klossiella muris. Quart.J.Microsc.Sci. 61, 127 (1915)
80. VANĚK, J. und O. JÍROVEC: Parasitäre Pneumonie. "Interstitielle" Plasmazellenpneumonie der Frühgeburten, verursacht durch Pneumocystis Carinii. Zbl.Bakt. I Orig. 158, 120 (1952)
81. VANĚK, J., O. JÍROVEC and J. LUKES: Interstitial plasma cell pneumonia in infants. Ann.Paediat.(Basel) 180, 1 (1953)
82. VIANNA: Brasil-Medico 1911, 61 und 103
Brasil-Medico 1912, 52
zit. nach: J. VANĚK und O. JÍROVEC 1952 (80)
83. WAGNER, W.-H. und W. DITTMAR: Der Einfluß von 6-alpha-Methylprednisolon auf den Ablauf der experimentellen Mäuse- und Rattentuberkulose. Beitr.Klin.Tuberkul. 122, 292 (1960)
84. WALKER: zit. nach: A. CARINI und J. MACIEL 1916 sowie nach: J. VANĚK, O. JÍROVEC und J. LUKES 1953 (81)
85. WELLER, R.: Weitere Untersuchungen über experimentelle Rattenpneumocystose im Hinblick auf die interstitielle Pneumonie der Frühgeborenen. Z.Kinderheilk. 78, 166 (1956)
86. WESSEL, W.: Elektronenmikroskopische Untersuchung von Pneumocystis Carinii. Zbl.Path. 98, 219 (1958)
87. WESSEL, W. und D. RICKEN: Elektronenmikroskopische Untersuchung von Pneumocystis Carinii. Virchow's Arch.Path.Anat. 331, 545 (1958)

D. V e r z e i c h n i s d e r A b b i l d u n g e n
=====

- Abb. 1 Graphische Darstellung der Gewichtskurven von
Ratten der Versuchsgruppe 1 (Hydrocortison und
Hostamycin subcutan).
Ausgezogene Linien: Versuchstiere.
Gestrichelte Linien: unbehandelte Kontrollen.
- Abb. 2 Graphische Darstellung der Gewichtskurven von
Ratten der Versuchsgruppe 2 (Hydrocortison und
Leukomycin i.p.).
- Abb. 3 Graphische Darstellung der Gewichtskurven von
Ratten der Versuchsgruppe 3 (Hydrocortison s.c.
und Leukomycin per os).
- Abb. 4 Zusammenfassung der Ergebnisse der Cortison-
Rattenversuche (Gruppe 1 - 5).
- Abb. 5 Rattenlungenausstrich bei experimenteller
Rattenpneumocystose. Kerne von Pneumocystis-
Einzelformen (s. Pfeil).
Giemsafärbung. Vergrößerung 1200 : 1.
- Abb. 6 Zwei reife Cystenstadien (Pfeile!) im
Rattenlungenausstrichpräparat.
Giemsafärbung. Vergrößerung 1200 : 1.
- Abb. 7 Reife Cystenform neben Einzelkernen von
Pneumocystis carinii. Rattenlunge.
Giemsafärbung. Vergrößerung 1200 : 1.
- Abb. 8 PAS-Färbung am histologischen Lungenschnitt
bei experimenteller Rattenpneumocystose.
Die Parasiten heben sich durch die rote
Färbung hervor. Vergrößerung 1200 : 1.

Mein besonderer Dank gilt meinem verehrten Lehrer und Doktorvater, Herrn Privatdozent Dr. med. W. Bommer, Oberarzt an Hygiene-Institut in Marburg, der mir das Thema der Arbeit freundlich überließ und mir Gelegenheit gab, die Untersuchungen unter seiner Führung durchzuführen.

Dankbar bin ich auch Herrn Prof. Dr. R. Siegert, der mir Gelegenheit gab, meine Untersuchungen in seinem Institut durchzuführen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten:

in München: Athanasiou, Autrum, Bachmann, Bauer, Bodechtel,
von Braunbehrens, Brauner, Büngeler, Butenandt,
Dane, Dingler, Döring, Dontenwill, Eder, Eyer,
Eymer, Fesler, Heiss, Herrlich, Herrmann, Holle,
Huisgen, Karlson, Kolle, Kühle, Lang, von Lanz,
Loebell, Löblich, May, Oberniedermayer, Reiter,
Röckel, Rohrschneider, Romeiss, Schink, Semm,
Spann, Wagner, Waidel, Wallraff, Weber, Wiberg,
Wieland, Wiskott, Zigraf;

in Marburg: Beckmann, Bock, Braun-Falco, Exner, Förster,
Gedigk, Hartmann, Hildebrandt, Huber, Linneweh,
Meyer, Müller, Neubauer, Schmid, Schwaiger,
Siegert, Streicher.

Lebenslauf

Am 20. August 1937 wurde ich als Sohn des Landwirtes Kemal Hedayat und seiner Ehefrau Malakeh Hedayat in Kerman in Südpersien geboren. Sechs Jahre lang besuchte ich die Volksschule und weitere 6 Jahre die Oberschule in Hadaf, wo ich 1956 das Abitur ablegte. Von 1956 bis 1958 lernte ich in Persien Deutsch und kam im Jahre 1958 nach Deutschland. Ich begann mit dem Medizinstudium an der Universität München, wo ich die ärztliche Vorprüfung nach 5 Semestern bestand. 2 Semester studierte ich in Marburg, kehrte jedoch dann nach München zurück und machte dort im Jahre 1964 nach 11 medizinischen Semestern Staatsexamen. Während meiner Studienzeit in Marburg führte ich den experimentellen Teil meiner Doktorarbeit am Hygiene-Institut der Marburger Universität durch. Den schriftlichen Teil habe ich während meiner Medizinalassistentenzeit fertiggestellt.

